

# **PENGALAMAN PENGOBATAN INTERFERON ALFA-2b PADA PENDERITA HEPATITIS C KRONIS**

**Sujono Hadi**

Sub Unit Gastroenterologi, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran UNPAD/RSU dr. Hasan Sadikin  
BANDUNG

## **ABSTRACT**

### ***Interferon alpha-2b in Chronic Hepatitis C patient (Sujono Hadi).***

*The effects of interferon alpha-2b on the course of chronic hepatitis C were studied prospectively in 21 patients. There were 4 female and 17 male patients. The age ranged from 35 to 63 years, with the mean age of 47.3 years. None of the patients had evidence of chronic viral hepatitis B, autoimmune disease or drug toxic-induced liver disease.*

*Liver biopsy was performed before treatment, with a histopathologic result of chronic active hepatitis. All these patients had serum aminotransferases value of at least two times the upper limit of normal and were persistently positive for anti-HCV for six month. Effects on serum aminotransferases were assessed every months. Treatment was started with interferon alpha-2b 3 million units subcutaneously given every day for one week, followed by three times a week for another 23 weeks, combined with acyclovir 600 mg orally given every day for 24 weeks.*

*After completing interferon therapy, 10 patients had a complete response, 5 near complete response, 3 partial response and in 3 there was no response. All patients were followed for one year after stopping interferon therapy, showing relapse in disease activity in 5 out of 10 patients with complete response, and in 3 of 5 with near-complete response. Transient flu-like symptoms during interferon therapy were noted in all patients. Whereas temporary hair loss occurred in three patients, and mild myelosuppression in two patients.*

*According to the above data, it may be concluded that, recombinant alpha-2b interferon with acyclovir can be effective in treating patients with chronic viral hepatitis C. (Acta Medica Indonesiana XXVII - 1995)*

## ABSTRAK

Telah dipelajari secara prospektif efektivitas interferon alfa-2b terhadap 21 penderita hepatitis C kronis. Mereka terdiri atas 4 wanita dan 17 pria. Umur termuda 35 tahun dan yang tertua 63 tahun, dengan umur rata-rata 47,3 tahun. Tidak ada seorangpun yang menderita hepatitis virus B, penyakit otoimun atau penyakit hati akibat obat.

Sebelum diberikan pengobatan, semua penderita telah dilakukan biopsi hati dengan hasil hepatitis kronik aktif. Semua penderita memperlihatkan serum transaminase yang dua kali lebih tinggi dari nilai normal, dan menetapkan Anti HCV selama enam bulan. Untuk mengetahui efektivitas pengobatan, setiap bulan diperiksa serum transaminase. Terapi dimulai dengan memberikan suntikan subkutan 3 juta Unit interferon alfa-2b yang diberikan setiap hari selama satu minggu, selanjutnya diberikan seminggu tiga kali selama 23 minggu. Terapi ini dikombinasi dengan pemberian acyclovir 600 mg peroral setiap hari selama 24 minggu.

Setelah terapi interferon selesai diberikan, 10 penderita memperlihatkan hasil respons lengkap, 5 penderita memperlihatkan hasil hampir lengkap, 3 penderita dengan respons sebagian dan 3 lagi tidak ada respons. Semua penderita tetap dipantau selama satu tahun setelah pengobatan dihentikan, tampak kambuh kembali penyakitnya pada 5 dari 10 penderita dengan respons yang lengkap, 3 dari 5 penderita dengan respons hampir lengkap. Efek samping yang dicatat berupa keluhan mirip influenza pada semua kasus pada awal pengobatan. Sedangkan efek samping seandainya dialami oleh lima penderita : rambut rontok pada tiga penderita dan mielo-supresi ringan pada dua penderita.

Berdasar data tersebut di atas, dapat disimpulkan bahwa, terapi rekombinasi alfa-2b interferon yang dikombinir dengan acyclovir memiliki efikasi tertentu pada penderita hepatitis virus C kronis.

## PENDAHULUAN

Hepatitis virus akut terdapat di seluruh dunia, menyerang semua umur dan semua suku bangsa. Dengan perkembangan ilmu dan teknologi telah dikenal berbagai macam virus sebagai penyebabnya, yaitu ; virus A, B, Non-A Non-B, dan D. Sejak pertengahan tahun 1988 hepatitis NANB selanjutnya disebut hepatitis virus C dan E. Hepatitis virus C (HVC) dikenal transmisinya secara parenteral atau semula lebih dikenal hepatitis pasca-transfusi. Sedangkan hepatitis virus E (HVE) dikenal transmisinya secara enteral atau penularannya melalui sumber air yang kotor.

Dari berbagai macam virus tersebut di atas, sampai saat sekarang hepatitis virus B (HVB) masih tetap merupakan permasalahan penting, terutama untuk negara Asia Pasifik termasuk Indonesia yang prevalensinya tinggi yaitu berkisar 6-17%.<sup>1</sup> Dengan ditemukan hepatitis pasca-transfusi, yang kemudian dikenal dengan HV-NANB timbul permasalahan baru. Dari hasil penelitian para ahli hepatologi, ternyata bahwa HV-NANB yang transmisinya secara parenteral setelah ditemukan macam virusnya disebut hepatitis virus C (HVC). Perjalanan penyakit HVC ini mirip dengan HVB. Berdasar hasil penelitian sebagian besar penderita yang terkena infeksi HVC, akan menjadi kronis. Kejadiannya jauh lebih sering dibandingkan dengan HVB, yaitu sekitar 20-50% kasus HVC akan berkembang menjadi kronis, dan sekitar 20% di antaranya akan menjadi sirosis hati atau kanker hati.<sup>2</sup>

Berdasar pengamatan selama 12 bulan menunjukkan bahwa penderita hepatitis virus akut dengan anti HCV positif akan berkembang menjadi kronis sebanyak 81,1%, yaitu jauh lebih besar daripada mereka yang dengan anti-HCV negatif sebanyak 24,0%. Selanjutnya dari hasil pemeriksaan petanda serologis pada penderita penyakit hati ternyata ditemukan 76,3% hepatitis kronis, sirosis hati 66,7%, dan 76,2% kanker hati dengan anti HCV positif. Jelas bahwa angka kejadian penyakit hati kronis karena HCV diperkirakan 4 kali lebih besar daripada HVB.<sup>3</sup>

Mengingat perkembangan hepatitis kronis, terutama dari tipe hepatitis kronis aktif yang dapat berprogresi menjadi sirosis atau kanker hati, maka perlu diusahakan agar dicegah progresivitasnya dengan tujuan agar penderita dapat mengalami perbaikan secara klinis maupun histologisnya.<sup>4</sup> Sejak ditemukan obat anti virus yaitu interferon pada tahun 1957, dan dimanfaatkan untuk mengobati hepatitis virus B (HVB) kronis pada pertengahan tahun 1976, ternyata mempunyai manfaat baik berupa pencegahan progresivitas hepatitis kronis.<sup>5,6</sup> Dari berbagai penelitian dapat ditunjukkan bahwa interferon selain bermanfaat pada HVB kronis, juga bermanfaat pada HVC kronis untuk mencegah progresi dari penyakit hati.

Dilaporkan hasil penelitian pemanfaatan interferon (IF) pada penderita HVC kronis. Dari hasil laporan penelitian ini dapat diharapkan manfaat praktis pengobatan dengan IF pada penderita HVC kronis sehingga dapat dicegah remisi dari infeksi virus C pada hati serta dapat diperpanjang masa hidup penderita.

## **BAHAN DAN METODA**

### **Bahan**

Sebagai bahan penelitian sebanyak 21 penderita HVC kronis, terdiri atas 4 wanita dan 17 pria. Semua penderita tersebut memperlihatkan

anti-HCV positif. Umur termuda 35 tahun dan tertua 63 tahun dengan umur rata-rata 47,3 tahun.

## Metode

Penelitian ini merupakan uji klinis prospektif efektivitas IF terhadap penderita HVC kronis.

Sebagai kriteria penderita HVC kronis, ialah mereka yang memperlihatkan peninggian serum transaminase (SGOT, SGPT) lebih dari dua kali nilai normalnya, serta anti HCV positif selama 6 bulan. Semua penderita tidak menderita hepatitis virus B, penyakit otoimun atau pada penyakit hati akibat obat. Sebelum diberi pengobatan semua penderita dilakukan biopsi hati yang menunjukkan tanda hepatitis kronis aktif.

Sebelum memberikan pengobatan interferon alfa-2b (IF) terhadap penderita HVC kronis yang memenuhi kriteria tersebut di atas, juga harus memperhatikan kontraindikasi. Sebagai kontraindikasi ialah; serum bilirubin total lebih dari 4 mg%. Waktu protrombin memanjang lebih dari 3 detik, serum albumin kurang dari 3,0 gr%, pernah mempunyai riwayat asites, perdarahan saluran makan bagian atas karena pecahnya varises esofagus dan koma hepaticum. Oleh karena itu kepada semua penderita diperiksa tes faal hati lengkap, yaitu terhadap kadar albumin, bilirubin, SGOT, SGPT, waktu perdarahan, jumlah lekosit dan jumlah trombosit.

## Tata Cara

Semua penderita yang memenuhi kriteria tersebut di atas, dapat dimasukkan penelitian klinis. Pada kelompok ini tidak diberikan terapi kortikosteroid sebelum terapi IF. Pada minggu pertama penderita dirawat di rumah sakit selama seminggu dan diberikan terapi alfa-2b interferon (Intron-A) dengan dosis 3 juta IU yang diberikan setiap hari secara subkutan. Perawatan di rumah sakit diperlukan untuk memantau efek samping yang timbul. Selanjutnya pengobatan Intron-A diberikan seminggu tiga kali selama enam bulan yang dapat diberikan secara ambulan. Di samping itu kepada penderita juga diberikan terapi dengan acyclovir (proviral) dengan dosis 3 kali 200 mg.

Selama mendapat terapi Intron-A, kepada semua penderita perlu dipantau hasil pengobatan dan efek samping. Sebulan sekali perlu diperiksa sel darah terhadap lekosit, trombosit, diperiksa tes faal hati terutama terhadap SGPT. Dan sebulan setelah selesai terapi terakhir diperiksa lagi terhadap sel darah dan tes faal hati tersebut di atas, serta diperiksa Anti-HCV untuk memantau respons terapi. Sebagai kriteria respons terapi adalah sebagai berikut :<sup>7,8</sup>

#### 1. Respons Lengkap

Bila kadar transaminase serum menjadi normal setelah penyuntikan terakhir, yaitu akhir bulan ke-6. Dilakukan dua kali pengukuran transaminase serum, untuk menghindarkan kesalahan penilaian pada penderita dengan kadar transaminase serum yang berfluktuasi.

#### 2. Respons Hampir Lengkap

Bila terdapat penurunan transaminase serum lebih dari 50%, tetapi kadar transaminase kurang dari 1 1/2 kali normal.

#### 3. Respons Sebagian

Bila terdapat penurunan transaminase serum lebih dari 50%, tetapi kadar transaminase lebih dari 1 1/2 kali normal.

#### 4. Tidak Ada Respons

Tidak ada penurunan transaminase atau terjadi penurunan kurang dari 25%.

Efek samping yang perlu diamati ialah timbulnya keluhan beberapa saat atau beberapa bulan setelah mendapat suntikan Intron-A, di antaranya : rasa pegal-pegal seluruh tubuh, panas badan, rasa mual, muntah, badan merasa lemah/lesu, rambut rontok, mudah terserang infeksi, timbulnya lekopeni atau trombositopeni (mielosupresi) dan lain-lain.

Biasanya setelah 8 minggu atau 2 bulan terapi interferon dihentikan, beberapa penderita di antaranya terdapat kenaikan lagi kadar transaminase terutama SGPT, dan dapat dinyatakan adanya kekambuhan dari penyakitnya. Oleh karena itu di samping memperhatikan respons terapi, perlu dipantau ada tidaknya kekambuhan. Untuk melihat ada/tidaknya kekambuhan penderita dipantau selama 6 bulan setelah terapi dihentikan.

Sebagai kriteria kekambuhan sebagai berikut :<sup>7,8</sup>

1. Kekambuhan pada penderita yang sebelumnya menunjukkan respons lengkap. Bila terdapat peningkatan transaminase serum lebih dari 1,5 kali nilai normal.
2. Kekambuhan pada penderita yang sebelumnya menunjukkan respons hampir lengkap. Bila peningkatan transaminase serum lebih dari 2 kali normal atau lebih tinggi/sama dengan awal terapi.

## HASIL PENGOBATAN

Telah dilakukan pengobatan Interferon-A 3 juta IU kepada 21 penderita HVC kronis yang memenuhi kriteria tersebut di atas. Sebelum diberi pengobatan, telah dilakukan biopsi hati membuta, dengan hasil hepatitis kronik aktif.

## 1. Sebelum Terapi

Hasil pemeriksaan laboratorium pada 21 penderita Hepatitis C kronis sebelum diberikan terapi Intron-A tertera pada tabel 1 di bawah ini.

**Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Tes Faal Hati pada 21 pasien Hepatitis Virus C Kronis sebelum Terapi Interferon**

| No | Nama  | Umur | GOT | GPT | Alb |
|----|-------|------|-----|-----|-----|
| 1  | SD    | 35   | 98  | 117 | 3,4 |
| 2  | Wk    | 43   | 72  | 84  | 3,8 |
| 3  | B     | 61   | 44  | 90  | 3,7 |
| 4  | Sp    | 51   | 48  | 85  | 3,9 |
| 5  | Sm    | 52   | 58  | 85  | 4,0 |
| 6  | Ny ER | 47   | 50  | 95  | 4,0 |
| 7  | Km    | 49   | 85  | 128 | 4,0 |
| 8  | Kt    | 53   | 99  | 181 | 3,6 |
| 9  | H     | 52   | 96  | 136 | 3,6 |
| 10 | A     | 54   | 87  | 96  | 3,8 |
| 11 | M     | 55   | 86  | 178 | 4,4 |
| 12 | J     | 45   | 83  | 92  | 3,9 |
| 13 | BS    | 48   | 68  | 96  | 3,8 |
| 14 | Ny L  | 39   | 63  | 74  | 3,4 |
| 15 | Z     | 41   | 76  | 94  | 3,8 |
| 16 | Ny SW | 49   | 53  | 65  | 4,0 |
| 17 | R     | 63   | 54  | 104 | 3,6 |
| 18 | L     | 53   | 56  | 74  | 3,8 |
| 19 | Ny N  | 50   | 58  | 82  | 3,4 |
| 20 | D     | 54   | 42  | 78  | 4,0 |
| 21 | C     | 42   | 46  | 76  | 3,6 |

Keterangan : Nilai normal yang dipakai  
SGOT 0 - 25 U/l  
SGPT 0 - 29 U/l  
Albumin di atas 3,0 gr%

Berdasar data di atas tampak bahwa kadar serum transaminase nilainya lebih dari dua kali nilai normal, dan kadar albumin masih dalam batas normal. Selain daripada itu kadar bilirubin, jumlah lekosit dan trombosit dari semua penderita masih dalam batas normal. Jelas bahwa ada indikasi dan memenuhi kriteria untuk pengobatan interferon.

## 2. Respons Terapi Interferon

Semua penderita dipantau sebulan sekali terhadap lekosit, trombosit, dan tes faal hati terutama terhadap SGPT. Hasil pemeriksaan SGPT setiap dua bulan sekali untuk melihat keberhasilan terapi tertera pada tabel 2.

**Tabel 2. Hasil Pemeriksaan SGPT setiap Dua Bulan sekali pada 21 Penderita HVC Kronis yang Sedang Mendapat Terapi Interferon**

| No | Sebelum Terapi | Setelah Terapi Bulan Ke |     |    |
|----|----------------|-------------------------|-----|----|
|    |                | 2                       | 4   | 6  |
| 1  | 117            | 82                      | 43  | 36 |
| 2  | 84             | 56                      | 34  | 30 |
| 3  | 90             | 56                      | 47  | 35 |
| 4  | 85             | 21                      | 24  | 24 |
| 5  | 85             | 56                      | 35  | 22 |
| 6  | 95             | 55                      | 49  | 36 |
| 7  | 128            | 164                     | 132 | 92 |
| 8  | 181            | 119                     | 61  | 52 |
| 9  | 136            | 64                      | 32  | 16 |
| 10 | 96             | 20                      | 21  | 18 |
| 11 | 178            | 76                      | 44  | 19 |
| 12 | 92             | 22                      | 22  | 16 |
| 13 | 6              | 74                      | 65  | 48 |
| 14 | 74             | 25                      | 20  | 18 |
| 15 | 94             | 98                      | 90  | 96 |
| 16 | 65             | 29                      | 22  | 20 |
| 17 | 104            | 96                      | 70  | 52 |
| 18 | 74             | 26                      | 24  | 22 |
| 19 | 82             | 56                      | 40  | 32 |
| 20 | 78             | 46                      | 28  | 20 |
| 21 | 76             | 74                      | 76  | 68 |

Dari data di atas setelah 2 bulan terapi interferon tampak 6 kasus kadar SGPT nya kembali normal, yaitu; kasus No. 4, 10, 12, 14, 16, 18. Dan satu bulan setelah akhir terapi atau setelah 6 bulan, tampak 10 kasus kadar transaminasenya menjadi normal atau dapat digolongkan respons lengkap, yaitu; kasus No. 4, 5, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18 dan 20. Selain daripada itu tampak 5 kasus terdapat penurunan SGPT yang mendekati batas normal, yang dapat digolongkan respons hampir lengkap, yaitu; kasus No. 1, 2, 3, 6 dan 19. Ditemukan tiga kasus yang mengalami penurunan transaminase lebih dari 50% tetapi kadarnya lebih dari 1 kali normal yang dapat digolongkan respons sebagian yaitu; kasus No. 8, 13, dan 17. Dan tiga kasus sisanya yaitu; kasus No 7, 15 dan 21, tidak ada respons setelah 6 bulan terapi dihentikan.

### 3. Kekambuhan

Semua penderita dipantau paling sedikit 6 bulan setelah terapi dihentikan, dan hasilnya tertera pada tabel 3.

**Tabel 3. Hasil pemeriksaan SGPT pada 21 Penderita HVC Kronis Setelah Terapi Dihentikan**

| No | Setelah Terapi Bulan |    |    |    |
|----|----------------------|----|----|----|
|    | 6                    | 8  | 10 | 12 |
| 1  | 36                   | 24 | 21 | 39 |
| 2  | 30                   | 51 | 67 | 83 |
| 3  | 35                   | 30 | 30 | 39 |
| 4  | 24                   | 20 | 18 | 19 |
| 5  | 22                   | 26 | 28 | 43 |
| 6  | 36                   | 42 | 54 | 64 |
| 7  | 92                   | 96 | 84 | 94 |
| 8  | 52                   | 56 | 62 | 68 |
| 9  | 16                   | 32 | 38 | 49 |
| 10 | 18                   | 19 | 18 | 16 |
| 11 | 19                   | 22 | 32 | 46 |
| 12 | 16                   | 20 | 18 | 16 |
| 13 | 48                   | 52 | 56 | 50 |
| 14 | 18                   | 20 | 16 | 16 |
| 15 | 84                   | 96 | 90 | 98 |
| 16 | 20                   | 28 | 39 | 44 |
| 17 | 52                   | 46 | 50 | 58 |
| 18 | 22                   | 24 | 20 | 18 |
| 19 | 32                   | 56 | 74 | 84 |
| 20 | 20                   | 26 | 32 | 43 |
| 21 | 68                   | 97 | 89 | 88 |

Untuk menilai ada tidaknya kekambuhan, terutama diperhatikan pada kelompok yang mempunyai respons lengkap dan hampir lengkap. Dari 10 kasus yang mempunyai respons lengkap, tampak 5 kasus terdapat kenaikan SGPT atau kekambuhan pada 5 kasus (50%) setelah 6 bulan terapi interferon dihentikan, yaitu pada kasus No. 5, 9, 11, 16 dan 21. Sedangkan dari 5 kasus kelompok respons hampir lengkap ditemukan 3 kasus (60%) yang mengalami kenaikan SGPT atau kekambuhan yaitu pada kasus No. 2, 6 dan 19.

Anti-HCV diperiksa satu bulan pascaterapi terakhir kepada semua penderita, masih memperlihatkan positif. Pemantauan penderita dilanjutkan lagi selama 6 bulan berikutnya, atau sampai 12 bulan setelah terapi interferon dihentikan. Hasil pemantauan kondisi semua penderita memperlihatkan tidak mengalami perubahan seperti keadaan 6 bulan sebelumnya, yaitu yang tetap memberikan respons lengkap tinggal lima kasus, yaitu



kasus No. 4, 10, 12, 14, dan 18; dan yang memberikan respons tetap hampir lengkap juga lima kasus, yaitu kasus No. 1, 3, 5, 9, dan 11.

#### 4. Efek Samping

Selain memantau respons terapi dan kekambuhan, juga dipantau efek samping yang mungkin terjadi.

Efek samping segera, berupa gejala seperti influenza yaitu timbul panas menggigil 3-4 jam setelah penyuntikan, rasa pegal dan ngilu seluruh badan, badan lemas, yang dirasakan oleh seluruh penderita. Keluhan ini biasa dirasakan sampai penyuntikan ke 5.

Efek samping lambat, berupa rambut mudah rontok yang timbul setelah minggu ke 12-16, dikeluhkan oleh tiga penderita (No. 1, 14 dan 15).

Efek samping lambat lain yaitu; mielosupresi berupa lekositopeni, dan trombositopeni ditemukan pada dua penderita (No. 3 dan 20).

## PEMBAHASAN

Hepatitis virus C (HVC) yang semula dikenal sebagai hepatitis virus Non-A Non-B yang transmisinya parenteral terutama pasca-transfusi, sekarang menimbulkan permasalahan baru di kalangan para pakar ahli hepatologi. Secara klinis HVC mirip dengan infeksi hepatitis virus B. Gejala awal tidak spesifik dengan gejala gastrointestinal diikuti timbulnya ikterus dan kemudian timbulnya rekonvalesensi pada mayoritas penderita. Yang mencolok adalah sebagian besar penderita yang terkena HVC akan menjadi kronis, diperkirakan sekitar 20-50%.<sup>2</sup> Dan sekitar 20% di antaranya akan menjadi sirosis atau kanker hati.<sup>2</sup> Berdasar pengamatan selama 12 bulan menunjukkan bahwa penderita hepatitis virus akut dengan Anti-HCV positif akan berkembang menjadi kronis sebanyak 81,1% yaitu jauh lebih besar daripada mereka yang dengan Anti-HCV negatif, yaitu sebanyak 24,6%. Selanjutnya penderita HCV akut diperkirakan empat kali lebih besar akan menjadi kronis, sirosis atau kanker hati daripada penderita HVB kronis.<sup>3,9</sup>

Sejak ditemukan obat anti virus yaitu interferon pada tahun 1957,<sup>5</sup> dan terbukti ada efektivitasnya guna mencegah progresivitas dari hepatitis kronis, maka makin banyak laporan penelitian mengenai ini.

Interferon pertama kali digunakan pada penderita hepatitis virus Non-A Non-B kronis pada tahun 1986. Dosis yang diberikan antara 0,5 - 5 juta Unit tiap hari selama 4 bulan.<sup>7</sup> Kemudian dilakukan penelitian multisenter. Untuk mengetahui dosis optimal, penderita dibagi dalam kelompok yang mendapat interferon (IF) 3 juta Unit tiga kali seminggu, 1 juta Unit tiga kali seminggu atau tanpa terapi selama 6 bulan. Transaminase serum menjadi normal pada 38% dari kelompok 3 juta Unit, dibandingkan 16% pada kelompok 1 juta Unit, dan 4% adalah kelompok kontrol.<sup>8</sup> Dapat disim-

pulkan bahwa respons terhadap terapi bergantung pada tingginya dosis yang diberikan.

Setelah pemberian interferon, pada mereka yang menunjukkan ada respons terjadi penurunan transaminase serum dengan segera. Biasanya terjadi penurunan sekitar 4-8 minggu setelah diberikan terapi. Kadar transaminase biasanya berfluktuasi selama terapi. Oleh karena itu harus hati-hai dalam menentukan respons terapi. Penderita dinyatakan tidak memberikan respons terhadap terapi, bila penurunan transaminase kurang dari 50%.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini diberikan Rekombinan Alfa-2B Interferon (Intron-A) dengan dosis 3 juta Unit pada 21 penderita HVC kronis selama 24 minggu (6 bulan). Umur rata-rata dari sejumlah kasus tersebut 47,3 tahun. Untuk mengevaluasi keberhasilan terapi atau efektivitas dari interferon hanya didasarkan atas penurunan transaminase. Hal ini disebabkan karena belum adanya tes khusus untuk mendeteksi HVC, jadi hanya dapat dinilai secara tidak langsung. Dari 21 penderita HVC kronis setelah 24 minggu terapi diperoleh respons lengkap 10, respons hampir lengkap 5, respons sebagian 3, dan tidak ada respons pada 3 kasus.

Setelah pengobatan Intron-A kepada semua penderita dipantau keberhasilan terapi selama satu tahun, terutama untuk melihat ada tidaknya kekambuhan. Sebab berdasar penelitian yaitu kurang lebih 50% penderita menunjukkan kekambuhan setelah terapi dihentikan. Kekambuhan biasa terjadi 8 minggu setelah terapi dihentikan.<sup>10</sup> Pada penelitian ini untuk dapat menyatakan ada tidaknya kekambuhan, telah dinilai pada 24 minggu sesudah terapi dihentikan. yang perlu diperhatikan adalah hasil transaminase yang mungkin berfluktuasi. Kekambuhan dipastikan dengan pemeriksaan transaminase serum tiga kali berturut-turut tiap bulan, untuk menyingkirkan peningkatan sementara transaminase serum. Dari hasil pemantauan 6 bulan setelah terapi dihentikan tampak kambuh kembali penyakitnya 5 dari 10 penderita dengan respons lengkap dan 3 dari 5 penderita dengan respons hampir lengkap. Pemantauan penderita dilanjutkan sampai 12 bulan setelah terapi dihentikan, tampak hasilnya tidak banyak berbeda dengan 6 bulan sebelumnya.

Kekambuhan terjadi pada lebih kurang 50% penderita dalam waktu 6 bulan setelah terapi dihentikan. Hal ini menyebabkan perlu dilakukan penelitian dengan pemberian terapi interferon dalam jangka waktu lebih panjang. Terbukti dari hasil penelitian lain dengan memberikan dosis 3 MU 3 kali seminggu selama 9 bulan, ternyata terjadi respons lengkap pada 58% penderita, tetapi 64% di antaranya mengalami kekambuhan setelah terapi dihentikan. Penelitian lain lagi dengan memberikan terapi selama 12 bulan, menggunakan dosis tinggi untuk induksi, diikuti dosis rendah untuk pemeliharaan. Ternyata respons lengkap lebih banyak, tetapi angka kekambuhan tetap tinggi.<sup>10</sup> Penelitian lain dalam waktu 18 bulan, yaitu selama 2 bulan diberikan 5 MU 3 kali seminggu dan 16 bulan 3 MU kali

seminggu. Respons lengkap sama dengan terapi 6 bulan (40%), tetapi hanya 33% kambuh setelah terapi dihentikan.<sup>11</sup> Dari hasil penelitian tersebut ternyata terapi jangka panjang memberikan angka kekambuhan berbeda. Hal ini mungkin disebabkan perbedaan dalam menentukan definisi respons lengkap dan kekambuhan. Di samping itu peninggian sementara transaminase serum (transient flare) sering terjadi setelah terapi dihentikan.<sup>8</sup>

Selain daripada itu respons terapi interferon pada penderita hepatitis C kronis dipengaruhi oleh macam genotipe dan titer HCV- RNA.<sup>12,13</sup> Sebagaimana diketahui, bahwa belakangan ini dengan menggunakan teknik pemeriksaan PCR dapat ditentukan genotipe dan titer HCV-RNA. Pada awalnya dapat diisolasi tiga tipe utama dari hepatitis virus C, yang disebut tipe 1, 2, dan 3, yang masing- masing dibagi lagi atau dua sub tipe, yaitu a dan b. Selanjutnya sub tipe 1a dan 1b digolongkan pada genotipe I dan II, sub tipe 2a dan 2b digolongkan pada genotipe III dan IV, sub tipe 3a dan 3b pada V dan VI.<sup>14</sup> Namun genotipe yang lebih dikenal ialah I/1a, II/1b, III/2a, IV/2b, dan V/3a. Dari hasil penelitian ternyata genotipe III dan IV mempunyai respons yang baik terhadap terapi interferon, yaitu untuk genotipe III berkisar antara 72-85%, dan genotipe IV berkisar antara 33-70%.<sup>12,13</sup> Di samping itu HCV-RNA dengan titer rendah kurang dari  $10^6$  mempunyai respons yang lebih baik daripada dengan titer  $\geq 10^6$ .<sup>12,13</sup> Perlu ditambahkan hasil pemeriksaan genotipe di Yogyakarta dari 48 hepatitis C kronis dengan HCV-RNA positif, ditemukan 48% genotipe II, 35% genotipe III, 2% genotipe V, dan 15% tidak dapat digolongkan pembagian genotipe yang ada walaupun mempunyai titer HCV-RNA yang tinggi<sup>(15)</sup>. Kemudian diadakan penelitian lebih lanjut terhadap kasus yang genotipenya lain dan belum jelas bentuknya. Dari hasil penelitian lebih seksama, dapat diisolasi suatu genom baru yaitu HC-G9 termasuk salah satu sub tipe dari tipe 1, tetapi tidak termasuk sub tipe 1a dan 1b. Oleh karena itu genom yang baru ini kemudian disebut genotipe 1c dari hepatitis C yang dapat memberikan gejala penyakit hati yang lebih berat sehingga perlu dievaluasi lebih lanjut mengenai respons terapi terhadap interferon<sup>(16)</sup>. Berdasar hasil pemeriksaan dengan menggunakan PCR tersebut di atas, maka dianjurkan kepada penderita hepatitis C kronis yang akan diberikan interferon, sebaiknya sebelumnya diperiksa macam genotipe dan titer HCV-RNA, untuk menentukan kemungkinan ada tidaknya respons terapi. Bila ditemukan tidak ada respons terapi, sebaiknya tidak diberikan, guna menghemat biaya.<sup>12,13</sup>

Tetapi kenyataannya ada beberapa penderita dengan titer HCV-RNA dan genotipe yang sama, memberikan respons berbeda terhadap interferon. Oleh karena itu diadakan penelitian mengenai adanya faktor lain yang berperan dalam menentukan keberhasilan terapi. Dari hasil penelitian ditemukan kebanyakan virus-virus RNA terdiri dari gabungan genom-genom yang berbeda, tetapi erat hubungannya satu sama lain yang

dihasilkan dari penyimpangan-penyimpangan pada replikasi virus. Hal ini disebut "quasispecies". Derajat dari "quasispecies" ini dibentuk dari faktor-faktor yang sangat kompleks dari HCV-HVR-1, dan erat hubungannya dengan respons terhadap terapi interferon. Pengukuran kompleksitas dari "quasispecies" ini menggunakan analisis "Polymerase Chain Reaction mediated Single Strand Confirmation Polymorphism" (PCR-SSCP). Penderita dengan ikatan SSCP-2 atau  $< 2$  (kompleksitas rendah), memiliki respons terapi yang tinggi (73%) daripada mereka yang tidak memberikan respons (45%).<sup>17</sup>

Sayangnya metode pemeriksaan PCR untuk menentukan titer HCV-RNA dan genotipe hepatitis C, pada saat penelitian ini sedang dilakukan belum berkembang/dilaksanakan di Indonesia. Walaupun demikian respons terapi interferon tidak banyak berbeda dengan para peneliti terdahulu yang juga menggunakan metode pemantauan yang sama.<sup>7, 8, 10</sup>

Pada penelitian ini dipakai terapi kombinasi IF dengan acyclovir 600 mg peroral yang diberikan tiap hari. Acyclovir termasuk salah satu anti-virus yang biasa diberikan pada herpes simpleks, merupakan suatu turunan guanosine. Berdasar penelitian percobaan pada penderita dengan hepatitis B kronis dengan memberikan acyclovir intravena dengan alfa IF memberikan hasil sinergistik. Dari laporan penelitian, terapi kombinasi ini mencapai serokonversi HBe menjadi anti-HBe sebesar 42%, sedangkan monoterapi dengan IF 30%, monoterapi dengan acyclovir 18%.<sup>18</sup> Hasil penelitian lain yang mencoba menggunakan desoxyacyclovir 1 gr peroral tiap hari selama 8-16 minggu dikombinasikan dengan IF 5 juta Unit tiap hari selama 16 minggu, diperoleh serokonversi HBeAg pada sebanyak 39% penderita.<sup>19</sup> Semua penelitian terapi kombinasi tersebut ditujukan pada HVC kronis. Sedangkan penelitian kami ditujukan pada HVC kronis. Dari hasil penelitian ini tidak dapat dinilai karena tidak dilakukan penelitian perbandingan. Namun demikian bila ditinjau hasil evaluasi setelah enam bulan tanpa pengobatan pada umumnya tidak banyak mengalami perubahan dari transaminase serum.

Efek samping yang timbul ialah timbulnya gejala seperti influenza (flu-like syndrome) pada semua penderita pada saat permulaan pengobatan, dan hanya tiga penderita yang mengeluh rambutnya rontok pada saat akhir pengobatan. Hanya dua orang yang memperlihatkan mielosupresi ringan, yaitu timbulnya trombositopenia dan lekopeni. Efek samping ini sering timbul pada mereka yang mendapat IF dan obat antivirus lain. Umumnya efek samping tersebut akan hilang setelah pengobatan dihentikan.<sup>20</sup>

## KESIMPULAN

Berdasar data di atas, tampak bahwa rekombinan alfa-2b interferon dapat dimanfaatkan untuk mencegah perkembangan hepatitis virus C kronis serta mempunyai respons yang baik. Sebelum memberikan terapi interferon sebaiknya diperiksa lebih dulu genotipe dari hepatitis C dan ditentukan titer HCV-RNA, guna menentukan respons terapi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sobeslauskys O; Prevalence of Markers of Hepatitis B Virus Infection of Various Countries. A WHO Collaborative Study. *Bull WHO* (1980), 58: 621-628.
2. Furuta S, Suzuki H, Lino S, Et al; Anti HCV Antibody in Non-A Non-B Hepatitis. Abstract of Intern Symp Non-A Non-B Hepatitis. Blood Borne Infectious Disease. Tokyo, Sept 27-30 (1989); S 35.
3. Nishioka K; Hepatitis C Virus. Hepatocellular Carcinoma and Mode of Infection. International Scientific Seminar Recent Advances in the Development of Vaccines. Bandung, August 7-8 (1990) : 10-12.
4. Hadi S; Gastroenterologi. Edisi ke 5. Bandung, PT Alumni (1991) : 478-493.
5. Isaacs A, and Lindemann J; Virus Interference in the Interferon- *Proc R Soc Lond* (1957), 147 : 258-267.
6. Peters M; Mechanisms of Action of Interferons. Seminar in Liver Disease (1989), 9 : 235-239.
7. Hoonnagle JH, Muller KM, Jones DB, et al; Pilot Study of Recombinant Human Alpha Interferon in Chronic Non-A Non-B Hepatitis. *N Engl J Med* (1986), 315: 1575-1578.
8. Davis GL, Balart LA, Schiffer ER, et al; Treatment of Chronic Hepatitis C with Recombinant Interferon Alpha. *N Engl J Med* (1989), 321: 1501-1506.
9. Tatedo A, and Kihuchi K; Non-A Non-B Hepatitis in Japanese Recipients of Blood Transfusions. Clinical and Serological Studies After Introduction of Laboratory Screening of Donor Blood for Hepatitis B Surface Antigen. *J Infect Dis* (1979), 139: 511- 518.
10. Eddleston ALW; Practical Guidelines. Alpha Interferon in the Treatment Patients with Chronic Non-A Non-B Type C Hepatitis. Adelphi Comm Ltd Inc. Kenilworth, New Jersey (1990).
11. Gobeze, Rubio M, Porres JC, et al; Prolonged Treatment (18 months) of Chronic Hepatitis C with Recombinant Alpha Interferon. In a Comparison with a Control Group. *J Hepatol* (1990), 11: 63-67.
12. Saitoh H, Naitoh S, Okamoto H, and Akahane Y; Prompt Decrease of Circulating Hepatitis C Virus in Patients with Chronic Hepatitis C after Treatment with Interferon. *J Interf Research* (1994), 14: 239-244.
13. Hino K, Sainokami S, Shimodo K, Iino S, Wang Y, Okamoto H, et al; Genotypes and Titers of Hepatitis C Virus for Prediction Response to Interferon in Patients with Chronic Hepatitis C. *J Med Virol* (1994), 42: 299-305.
14. Simmonds P, Mc Omish F, Yap PL, Chan SW, Lin CK, Dusheiko G, et al; Sequence Variability in 5' Non-Coding Region of Hepatitis C Virus; Identification of a New Virus Type and Restrictions on Sequence Diversity. *J Gen Virol* (1993), 74: 661-668.

15. Suliadi H, Tsuda F, Okamoto H, Tohita H, Wang Yn, Tanaka T, et al; Hepatitis B Virus Subtypes and Hepatitis C Virus Genotypes in Patients with Chronic Liver Disease or on Maintenance Hemodialysis in Indonesia. *J Med Virol* (1994), 43: 182-186.
16. Okamoto H, Kojima M, Sakamoto M, Iizuka H, Suliadi H, Suwignyo S, et al; The Entire Nucleotide Sequence and Classification of a Hepatitis C Virus Isolate of Novel Genotype from an Indonesian Patient with Chronic Liver Disease. *J Gen Virol* (1994), 74: 629- 635.
17. Moribe T, Hayashi N, Kanazawa Y, Mita E, Fusamoto H, Negi M, et al; Hepatitis C Viral Complexity Detected by Single-Strand Confirmation Polymorphism and Response to Interferon Therapy. *Gastroenterology* (1995), 108:789-795.
18. Schalm SW, Heitink, van Buunen MR, et; Acyclovir Enhance the Anti-Viral Effects of Interferon in Chronic Hepatitis B. *Lancet* (1985), 17: 358-360.
19. De Manra, Schalm SW, Heitink RA, et al; Interferon Plus Desocyclovir in Chronic Hepatitis Type B. Incidence of Virus Marker Elimination and Reactivation. In, Zucherman eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York. Alan & Liss Inc (1988) : 913-916.
20. Renault P, and Hooftagle JH; Side Effects of Alpha Interferon. *Semin Liver Dis* (1989), 9 : 273-278.

